

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPULVEDA G”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“ANALISIS DE LAS DIFERENCIAS CLINICAS Y SEROLOGICAS DE LA INFECCION
POR VIRUS DE HEPATITIS C Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO”**

T E S I S

PARA LA OBTENCION DEL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

REUMATOLOGIA

DR. MAURICIO ORRANTIA VERTIZ

ASESORES DE TESIS

DR. MARIO PEREZ CRISTOBAL
DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE
DR. RICARDO SANDOVAL SALAS

MEXICO, D.F, FEBRERO DE 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Diana G. Menez Díaz
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Leonor A. Barile Fabris
JEFE DE SERVICIO DE REUMATOLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Mario Pérez Cristóbal
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Adolfo Camargo Coronel
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dra. Margarita Dehesa Violante
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Dr. Ricardo Sandoval Salas
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 14/08/2008

Estimado Mario Pérez Cristobal

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Análisis de las diferencias clínicas y serológicas de la infección por virus de hepatitis C y lupus eritematoso sistémico

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3601-98

Atentamente

Dr(a). Mario Madrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos

*A mi mamá, mis hermanos y a mi abuela
A todos los doctores y compañeros del servicio de Reumatología
A la P. Eduardo Robles Gil
A la Dra. Ma. del Carmen Arenas*

A Mayte

>Introducción	7
>Justificación, objetivo e hipótesis	9
>Materiales y métodos	10
-diseño del estudio	
-universo de trabajo	
-descripción de las variables	
-independientes	
-dependientes	
-confusora	
-definición operativa de las variables	
-selección de la muestra	
-criterios de selección	
-criterios de inclusión	
-criterios de exclusión	
-procedimientos	
-análisis estadístico	
-recursos para el estudio	
-humanos	
-materiales	
>Resultados	15
>Discusión	21
>Conclusiones	24
>Bibliografía	25

Introducción Múltiples manifestaciones extrahepáticas han sido reportadas durante la historia natural de la infección por virus de hepatitis C (VHC). Los pacientes con infección por VHC comparten características clínicas y serológicas casi indistinguibles con aquellos pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Objetivo Analizar las diferencias clínicas y serológicas entre infección por VHC y LES.

Materiales y métodos Se incluyeron 22 pacientes con infección por VHC que presentaron algún síntoma reumatológico y 22 pacientes con LES sin infección por VHC que reunieron criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR). Los pacientes fueron pareados por edad y género, se midieron las siguientes variables: crisis convulsivas, psicosis, síndrome orgánico cerebral, neuropatía periférica, eritema malar, úlceras orales, fotosensibilidad, artralgias, artritis, mialgias, miositis, serositis, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica autoinmune, depuración de creatinina en orina de 24 horas, proteinuria en 24 horas, leucocituria, eritrocituria y la presencia de cilindros; ANA, anti dsDNA, anti-Sm, IgG aCL e IgM aCL, anticuerpos anti-Ro y anti-La, factor reumatoide, crioglobulinas, las fracciones del complemento C3 y C4, VSG y PCR.

Resultados Quince pacientes con infección por VHC presentaron afección hematológica con $p=0.47$ comparado con pacientes con LES; el 45% de pacientes con VHC tuvieron afección renal y musculoesquelética con $p=0.001$ comparado con los pacientes con LES. Ningún paciente con VHC presentó alteraciones en sistema nervioso y en serosas. El 36% de pacientes con VHC tuvieron alteraciones a nivel inmunológico contra 100% de pacientes con LES, sólo los anticuerpos anti-ENA, aCL y factor reumatoide no tuvieron diferencia estadísticamente significativa. El grupo de pacientes con VHC tratados con interferon tuvieron más manifestaciones clínicas comparado con los pacientes que no lo recibieron ($p=0.08$). El genotipo de VHC que más se relacionó a manifestaciones fue el 1b. Existió correlación entre la carga viral del VHC y las manifestaciones clínicas y serológicas.

Conclusiones Los pacientes infectados por el VHC presentan alteraciones clínicas y serológicas similares a las vistas en pacientes con LES, principalmente a nivel hematológico. El tratamiento con interferon parece relacionarse con la aparición de los síntomas.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA linear de la familia de los Flaviviridae identificado en 1989 y reconocido como principal agente causal de hepatitis no A no B. La prevalencia global de infección por VHC es del 3% con una variación geográfica sustancial. ^[1] En México, la prevalencia de VHC en donadores sanguíneos es de 0.47% a 1.2%. ^[2] La forma de transmisión es por vía sanguínea o sexual.

Múltiples manifestaciones extrahepáticas han sido reportadas durante la historia natural de la infección por VHC, las cuales varían desde un 47% hasta el 74% de los pacientes infectados por VHC desarrollarán algún síntoma extrahepático durante el curso de la enfermedad. ^[15]

Dentro de la patogénesis de las enfermedades sistémicas autoinmunes, los virus han sido propuestos como agentes etiológicos ó desencadenantes, dentro de los virus de hepatitis, la infección por virus C parece ser la más frecuentemente asociada. La infección crónica por VHC puede inducir características clínicas y serológicas (artritis, neuropatía, hemocitopenias, positividad para ANA y anti dsDNA, incluso anti-Sm etc.) lo que dificulta el diagnostico diferencial entre ambas entidades ^[4, 5, 6] así como numerosas manifestaciones extrahepáticas han sido reportadas en asociación con la infección del VHC, incluyendo crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis mebranoproliferativa, síndrome sicca, tiroiditis y una prevalencia alta de autoanticuerpos.

Una de las características principales del lupus eritematoso sistémico (LES) es el gran espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas, así como la producción de numerosos autoanticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti DNA de doble cadena (anti dsDNA). ^[3]

En un estudio de 1614 pacientes con infección por VHC, *Cacoub y cols.* encontraron una manifestación extrahepática en el 74%, siendo las de mayor prevalencia artralgias (23%), parestesias (17%), mialgias (15%), prurito (15%), síndrome sicca (15%); dentro de las anomalías serológicas: crioglobulinas (40%), ANA (10%), anti-músculo liso (7%). ^[7]

Ramos-Casals y cols. demostraron la coexistencia de enfermedades autoinmunes en 180 pacientes infectados por VHC que reunieron criterios de clasificación, las cuales fueron: síndrome de Sjögren (77), LES (43), artritis reumatoide (14), síndrome de anticuerpos antifosfolípido (14), poliarteritis nodosa (8) y otras (24). EL 69% tenían ANA positivo, 62% crioglobulinas, 56% hipocomplementemia y 56% factor reumatoide (FR). ^[1] Este estudio también describió las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diversas enfermedades reumatológicas infectados por VHC, encontrando una mayor prevalencia de vasculitis, crioglobulinemia mixta y neoplasia comparado con un grupo de pacientes con LES sin infección por VHC.

Además, el grupo con LES y VHC tuvieron diferencia estadísticamente significativa comparado al grupo con LES sin VHC en cuanto a una menor prevalencia de ANA, anti-ENA, anti-DNA pero con una mayor prevalencia de FR, hipocomplementemia y crioglobulinas.

Los mismos autores encontraron que los pacientes con LES infectados por VHC tenían menos riesgo de presentar manifestaciones cutáneas, menor prevalencia de anti-dsDNA, mayor probabilidad de daño hepático, hipocomplementemia y crioglobulinemia. Así mismo, este estudio mostró una prevalencia del 100% de ANA positivo en 15 pacientes con LES infectados por VHC, el 33% fueron anti-DNA positivo y 27% FR positivo. Esto coincide con el trabajo publicado por *Qin y cols*.

Perlemuter y cols; en un estudio retrospectivo de casos y controles de 19 pacientes con LES e infección por VHC contra 42 pacientes aleatorizados con LES sin VHC, encontró que la prevalencia de manifestaciones clínicas por LES, ANA, anti dsDNA, autoantígenos extraídos del núcleo y niveles de complemento no fueron diferentes entre los pacientes con LES positivos o negativos para VHC ($p < 0.04$). La prevalencia de crioglobulinas fue mayor en los pacientes con LES y anti-VHC positivo, aunque ninguno desarrolló síndrome de crioglobulinemia mixta.^[3]

En 367 pacientes que padecían alguna enfermedad reumatológica, entre ellos 175 con LES, 89 AR, y 103 otras, sólo 7 pacientes (4 con LES y 3 con AR) fueron positivos para VHC confirmado por PCR.^[9] En un estudio realizado por Karakoc, sólo una paciente de 36 con LES resultó positiva para infección por VHC.^[10]

No existen estudios en los que se comparen las diferencias clínicas y serológicas entre un grupo de pacientes con infección por VHC y otro grupo de pacientes con LES sin infección por VHC.

Justificación

Los pacientes con infección por VHC comparten características clínicas y serológicas casi indistinguibles con aquellos pacientes con LES, por lo que el determinar si existen diferencias permitirá el diagnóstico diferencial temprano.

Hipótesis

Las características clínicas y serológicas en los pacientes con infección por VHC son similares a las de los pacientes con LES.

Objetivo

Analizar las diferencias clínicas y serológicas entre infección por VHC y LES.

1. Diseño del estudio

>Observacional, retrospectivo, analítico, comparativo

2. Universo de trabajo

Pacientes de los servicios de Reumatología y Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplieron con los criterios de inclusión.

3. Descripción de las variables

Variables independientes:

Pacientes con diagnóstico de infección por VHC que manifiesten sintomatología reumática y pacientes con LES sin infección por VHC.

Variables dependientes:

Manifestaciones reumáticas y serológicas de los pacientes con LES comparados con pacientes infectados por VHC.

Variable de confusión

El tratamiento con Interferón para los pacientes infectados por VHC.

Definición operativa de las variables

>**Crisis Convulsivas:** de reciente inicio, excluyéndose aquellas secundarias a causas infecciosas, metabólicas o por fármacos.

>**Psicosis:** habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Se excluyen causas infecciosas, por fármacos o por causa renal.

>**Síndrome orgánico cerebral:** función mental alterada con falta de orientación, memoria u otras intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida de focalizar e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más al menos, dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Se excluyen causas infecciosas, metabólicas o por fármacos.

>**Neuropatía:** daño a nervio dentro del sistema nervioso periférico demostrado mediante la realización de pruebas de velocidad de conducción nerviosa, se excluyen causas genéticas, infecciosas, metabólicas o carenciales.

>**Artralgias:** dolor de 2 o más articulaciones sin acompañarse de datos de inflamación.

>**Artritis:** artritis no erosiva de más de dos articulaciones dolorosas acompañadas de datos de inflamación (aumento de volumen, aumento de temperatura o cambios de coloración local).

>**Mialgias:** dolor muscular no compatible con datos de miositis.

>**Miositis:** debilidad muscular proximal con dolor asociado a elevación de creatinfosfoquinasa ó aldolasa ó electromiografía sugestiva de miositis ó comprobación con biopsia.

>**Úlceras orales:** de reciente comienzo o recurrentes a nivel nasal u oral.

>**Eritema malar:** eritema fijo, plano o elevado, localizado en la eminencia malar que tiende a extenderse respetando surcos nasogenianos.

>**Fotosensibilidad:** exantema cutáneo que resulta de una reacción inusual a la exposición solar.

>**Serositis:** pleuritis caracterizada por historia de dolor pleurítico ó frote a la exploración física ó evidencia de derrame pleural; pericarditis documentada por electrocardiograma ó frote ó con la evidencia de derrame pericárdico.

>**Fiebre:** temperatura $>38.3^{\circ}$ C excluyendo causa infecciosa

>**Leucopenia:** cifra total de leucocitos en sangre periférica $<4,000 \cdot 10^3/\mu\text{L}$

>**Anemia hemolítica:** anemia secundaria a causa autoinmune con prueba de Coombs directo positivo

- >**Linfopenia:** cifra total de linfocitos en sangre periférica $<1500 \cdot 10^3/\mu\text{L}$
- >**Trombocitopenia:** cifra de plaquetas en sangre periférica $<150,000 \cdot 10^3/\mu\text{L}$
- >**Depuración de creatinina:** medición de la depuración de creatinina en orina de 24 horas $\leq 90\text{ml}/\text{minuto}$
- >**Proteinuria:** presencia de proteínas en orina de 24 horas ≥ 0.5 gramos
- >**Leucocituria:** sedimento urinario con >5 leucocitos por campo, excluyendo infección.
- >**Eritrocituria:** sedimento urinario con >5 hematíes por campo, excluyendo infección, litiasis u otra causa
- >**Cilindruria:** presencia de cilindros celulares granulosos, hemáticos, tubulares o mixtos
- >**Anticuerpos antinucleares (ANA):** positivo/negativo
- >**Anticuerpos anti-DNA (anti-dsDNA):** positivo ≥ 20 UI/mL
- >**Anticuerpos anti-Smith (anti-Sm):** positivo/negativo
- >**Anticuerpos anti-Ro:** positivo/negativo
- >**Anticuerpos anti-La:** positivo/negativo
- >**Anticuerpos anticardiolipinas IgG (aCL IgG):** positivo >20.1 GPL/ml
- >**Anticuerpos anticardiolipinas IgM (aCL IgM):** positivo <15 MPL/ml
- >**Factor reumatoide (FR):** positivo ≥ 14 UI/mL
- >**Crioglobulinas:** positivo/negativo
- >**Complemento C3:** normal 90-80 mg/dL
- >**Complemento C4:** normal 10-40 mg/dL

>**Velocidad de sedimentación globular (VSG):** positivo mujeres mediante ajuste con edad ($\text{edad}+10/2$); hombres calculado mediante la siguiente fórmula: $\text{edad}/2$.

>**Proteína C Reactiva (PCR):** normal <0.5 mg/dL.

4. Selección de la muestra

Pacientes de los servicios de Reumatología y Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de selección:

- >Pacientes con diagnóstico de infección por VHC.
- >Pacientes mayores de 18 años con criterios de clasificación del ACR para LES.

Criterios de inclusión:

- >Pacientes infectados por el VHC que hayan manifestado algún síntoma reumatológico.
- >Pacientes con diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del ACR de 1982.

Criterios de Exclusión:

- >Pacientes infectados por el VHC que no hayan presentado manifestaciones clínicas reumatológicas.
- >Pacientes infectados por el VHC con carga viral indetectable.
- >Pacientes infectados por el VHC que se encuentren en etapa de cirrosis (Child A, B, C)
- >Pacientes con diagnóstico de LES en los que no se cuente con el seguimiento a través de la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI

5. Procedimientos

Se revisaron los expedientes clínicos en búsqueda de las manifestaciones clínicas y serológicas de ambos grupos de estudio.

Se solicitaron aquellos estudios serológicos que no se encontraron en el expediente y que fueron necesarios para realizar la comparación previo consentimiento informado del paciente.

Los datos recabados fueron captados en las hojas de recolección de datos y posteriormente vaciados en hojas de cálculo del programa Excel.

6. Análisis estadístico

- Se realizó X^2 para comparar las diferencias clínicas y serológicas entre los dos grupos estudiados.
- Se realizó análisis bivariado de Spearman para correlación de la carga viral con las manifestaciones clínicas y serológicas.
- Se utilizó el programa SPSS 15.0

7. Recursos para el estudio

Humanos:

- >Médicos del servicio de Reumatología y Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- >Personal del laboratorio central y análisis clínico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Materiales:

- >Computadora
- >Hoja de recolección de datos (Excel).
- >Programa SPSS 13.0

Se tomaron como casos pacientes del servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico serológico de infección por VHC mediante cualquier técnica de laboratorio y que hubieran presentado alguna manifestación reumática, un total de 22 pacientes fueron estudiados para determinar las características clínicas y serológicas compatibles con LES, los controles fueron pacientes con diagnóstico de LES del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cumplieron por lo menos 4 criterios de clasificación de LES de acuerdo al ACR de 1982, los cuales fueron pareados por edad y género con los casos para la comparación.

Se consideraron las siguientes manifestaciones clínicas y serológicas: manifestaciones neurológicas: crisis convulsivas, psicosis, síndrome orgánico cerebral y neuropatía periférica; manifestaciones mucocutáneas: eritema malar, úlceras orales, fotosensibilidad y la presencia de otras lesiones cutáneas no atribuibles a fármacos, infecciones o por causa metabólica; manifestaciones musculoesqueléticas como artralgias, artritis, mialgias o miositis; se consideraron también las manifestaciones a nivel de serosas y las manifestaciones a nivel ocular. Dentro de los análisis de laboratorio se determinó la presencia de: manifestaciones hematológicas dentro de las cuales estuvieron la leucopenia, linfopenia, trombocitopenia así como el haber presentado anemia hemolítica autoinmune; se consideraron también las manifestaciones a nivel renal así como su función con la medición de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, proteinuria en 24 horas, leucocituria, eritrocituria y la presencia de cilindros en el sedimento urinario. Se tomaron en cuenta los siguientes parámetros de laboratorio: ANA, anti dsDNA, anticuerpos anti Smith (anti-Sm), anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM (IgG aCL e IgM aCL), anticuerpos anti-Ro y anti-La, factor reumatoide (FR), crioglobulinas, las fracciones del complemento C3 y C4 así como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR)

Los casos fueron pareados por edad y género con los controles; la edad promedio de los pacientes con VHC fue de 51.8 años (rango 36-68 años) y de 52.5 años para los pacientes con LES (rango 37-68 años), 16 pacientes mujeres y 6 hombres en cada grupo;

Dentro de las manifestaciones por aparato y/o sistema, se observó que las alteraciones hematológicas fueron las más frecuentes dentro del grupo de pacientes con VHC (15 de los 22 pacientes, lo que equivale al 68%), comparado con un 81% dentro del grupo de pacientes con LES ($p=0.47$). Dentro del grupo de VHC la alteración hematológica más frecuente fue la presencia de linfopenia en un 59% ($p=0.07$), seguido de leucopenia (54%, $p=0.29$) y trombocitopenia en un 45% con $p=0.21$; cabe señalar que de los 15 pacientes con alteraciones hematológicas, 5 pacientes (33%) se encontraban en tratamiento con interferon

al momento de presentarlas; en el grupo de LES al igual que en el de VHC, la linfopenia fue la manifestación hematológica más frecuente, seguido de leucopenia y trombocitopenia. (Tabla 1)

En segundo lugar, dentro del grupo con VHC, se encontraron manifestaciones musculoesqueléticas y las renales en un 45% respectivamente. Dentro de las manifestaciones musculoesqueléticas en el grupo de VHC, 10 de los 22 pacientes manifestaron la presencia de artralgias (45%), 9 de 22 mialgias (40%) y sólo 1 paciente presentó artritis; al momento del estudio, 4 pacientes se encontraban en tratamiento con interferon. Esto difiere con lo observado en el grupo de pacientes con LES, donde el 90% experimentaron síntomas a éste nivel, el 81% (18/22) tuvieron artritis ($p=0.0001$), la mayoría a nivel de manos, la presencia de artralgias fue vista en un 77% con $p=0.06$, y sólo 2 pacientes presentaron mialgias. No se presentó miositis en ningún paciente de los 2 grupos.

Las manifestaciones renales observadas en el grupo de pacientes con VHC fueron: leucocituria en el 26%, eritrocituria en un 13%, sólo 1 paciente tuvo cilindruria y ningún paciente desarrolló proteinuria, todas con diferencia estadísticamente significativa comparado con los 86% de pacientes del grupo con LES que tuvieron leucocituria y eritrocituria. Además, el 50% de los pacientes de éste grupo tuvieron proteinuria, con un rango de entre 0.5gr a 10.5 gramos en orina de 24 horas. En 8 pacientes con LES se encontraron cilindros a nivel de sedimento urinario contra un paciente en el grupo de VHC. De los pacientes con VHC que tuvieron manifestaciones a nivel renal, sólo 3 estaban tratados con interferon al momento de presentarlas.

Tabla 1. Manifestaciones por aparato y/o sistema

Aparato y/o sistema	VHC (%)	LES (%)	p
	<i>n</i> =22	<i>n</i> =22	
Mucocutáneas	5 (22)	19 (86)	0.0001
Musculoesqueléticas	10 (45)	20 (90)	0.001
Sistema Nervioso	0 (0)	5 (22)	0.017
Serosas	0 (0)	7 (31)	0.003
Hematológicas	16 (68)	18 (81)	0.47
Renales	10 (45)	20 (90)	0.001
Inmunológicas	10 (36)	22 (100)	0.0002

VHC: pacientes con infección por virus de hepatitis C

LES: lupus eritematoso sistémico

n= número de pacientes

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativa

Al comparar las manifestaciones a nivel mucocutáneo, se observó diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos, un total de 22% de pacientes del grupo de VHC presentaron manifestaciones a este nivel (dos pacientes con liquen plano, un paciente con liquen plano y dermatitis granulomatosa, un paciente con fibroma laxo y eritema fijo y el otro paciente con eritema generalizado), contra 86% del grupo con LES, con $p=0.0001$. Sólo un paciente con VHC de los 5 que presentaron alguna manifestación en piel no había recibido interferon, los otros 4 habían recibido previamente coincidiendo con la aparición de las lesiones cutáneas. El 54% de pacientes del grupo de LES manifestaron eritema malar, el 31% fotosensibilidad, 18% lupus discoide y el 45% la presencia de úlceras orales; el grupo de pacientes con VHC no tuvieron ninguna de las manifestaciones antes descritas.

El 31% de pacientes (7 de 22) con LES tuvieron afección a nivel de serosas, mientras que ningún paciente con VHC la presentó ($p=0.003$). Las manifestaciones en serosas en los pacientes con LES se presentaron de la siguiente manera: cuatro pacientes tuvieron pleuritis, un paciente derrame pleural, uno derrame pleural y miocarditis y otro con pleuritis y pericarditis.

Los pacientes infectados por VHC tuvieron alteraciones a nivel inmunológico en un 36% comparado con el 100% de los pacientes con lupus ($p=0.0002$) (Tabla 2). De las variables inmunológicas analizadas, sólo la presencia de anti-ENA, aCL y FR no mostraron diferencia estadísticamente significativa comparado con el grupo de pacientes con LES ($p= 0.63, 0.69$ y 0.36 respectivamente). Del grupo de pacientes con VHC con anticuerpos anti-ENA positivos, 2 pacientes fueron anti-Ro positivo, uno anti-La positivo y ninguno anti-Sm positivo. Ningún paciente de ambos grupos tuvo crioglobulinas detectables en sangre; además, 3 pacientes estaban siendo tratados con interferon al momento de la determinación de los diferentes exámenes inmunológicos.

Tabla 2. Características serológicas

Variable	VHC (%) <i>n=22</i>	LES (%) <i>n=22</i>	p
Edad	51.8 (36-68)	52.5 (37-68)	NS
Género	F 16/M 6	F 16/M 6	NS
ANA	2 (9)	16 (72)	0.0001
anti-dsDNA	2 (9)	19 (86)	0.0001
anti-ENA	2 (9)	3 (13)	0.63
aCL	4 (18)	3 (13)	0.69
FR	5 (22)	5 (22)	0.36
C3	1 (4.5)	17 (77)	0.0001
C4	3 (13)	14 (63)	0.0005
Leucopenia	12 (54)	15 (68)	0.29
Trombocitopenia	9 (40)	6 (27)	0.34
Linfopenia	13 (59)	16 (72)	0.34
Dep. Creatinina	5 (22)	16 (72)	0.001
Proteinuria	0 (0)	11 (54)	0.0001
Leucocituria	6 (26)	15 (68)	0.002
Cilindruria	1 (4.5)	8 (36)	0.008
Eritrocituria	3 (13)	15 (68)	0.0005
VSG	7 (31)	9 (40)	0.27
PCR	1 (4.5)	12 (54)	0.0009
Crioglobulinemia	0 (0)	0 (0)	-

ANA (anticuerpos antinucleares), anti-dsDNA (anticuerpos antiDNA de doble cadena), anti-ENA (anticuerpos extraídos del núcleo, incluyen anti-Sm, antiRo/La), aCL (anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM), FR (factor reumatoide), C3 (fracción 3 del complemento), C4 (fracción 4 del complemento), Dep. Creatinina (depuración de creatinina en orina de 24 horas), proteinuria ($\geq 0.5\text{gr}$ en orina de 24 horas), VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C reactiva)
 F: femenino, M: masculino, VHC: pacientes con infección por virus de hepatitis C; LES: lupus eritematoso sistémico
n= número de pacientes; *p* ≤ 0.05 estadísticamente significativa

Otras de las variables analizadas fueron las manifestaciones a nivel de sistema nervioso; ningún paciente con infección por VHC presentó síntomas neurológicos ya sea a nivel central o periférico, mientras que el 22% de los pacientes con lupus tuvieron sintomatología a éste nivel (3 pacientes con neuropatía periférica, un paciente con neuropatía periférica y síndrome orgánico cerebral y un paciente con crisis convulsivas).

Tabla 3. Genotipo de VHC y manifestaciones relacionadas

Genotipo	Número de pacientes	Manifestaciones Clínicas	Manifestaciones serológicas
	<i>n=21</i>	<i>n=21</i>	<i>n=21</i>
1a	4	3	3
1b	9	7	8
2b	6	3	6
1a1b	2	2	2

n= número de pacientes

La tabla número 3 muestra el genotipo del virus de hepatitis C de 21 de los 22 los pacientes infectados (en los que se determinó en genotipo del virus), así como su relación con las manifestaciones clínicas y serológicas evaluadas. Se observó que 9 pacientes tuvieron genotipo 1b el cual fue el que además se asoció a un mayor número de manifestaciones (33% clínicas y 38% serológicas). El genotipo observado con menor frecuencia fue el (1a1b) en 2 pacientes, aunque ambos presentaron anomalías clínicas y serológicas.

Tabla 4. Manifestaciones relacionadas a uso de interferon

Manifestación	Recibieron INF	No recibieron INF	p
	<i>n=15</i>	<i>n=7</i>	
Clínicas	14	2	0.008
Serológicas	10	5	0.24

INF= Interferon

p= ≤0.05 estadísticamente significativa

En la tabla 4 se muestra la relación existente entre las manifestaciones clínicas y serológicas relacionadas con el uso o no de interferon como parte del manejo de los pacientes infectados por VHC.

Un total de 15 pacientes recibieron tratamiento con interferon, mientras 7 no fueron candidatos o rehusaron su uso. Al comparar las diferencias clínicas entre ambos grupos, existió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.008$), donde 14 de los 15 pacientes tratados con interferon presentaron síntomas, mientras sólo 2 de los 7 pacientes no tratados tuvieron alguna manifestación. Todos los pacientes del grupo tratado estaban en tratamiento con interferon al momento de presentar los síntomas. Al

compararse las diferencias serológicas entre los pacientes tratados o no con interferon, no existió diferencia estadísticamente significativa ($p=0.24$)

Al realizar el análisis divariado con la prueba de Spearman, si se observó correlación entre las variables clínicas y serológicas de los pacientes con VHC con la carga viral, con valor de 0.86 para las clínicas y de 0.71 para las serológicas.

Este estudio, a diferencia de otros previamente publicados donde se comparan las manifestaciones de los pacientes con LES con o sin infección por VHC ^[1, 3, 4], compara 2 grupos de pacientes diferentes, uno con infección por VHC contra otro grupo de pacientes con diagnóstico de LES. Otros estudios se han enfocado en determinar la prevalencia de infección por VHC en pacientes con LES ^[8,10, 12, 13, 16, 17], sin embargo no hay disponible un estudio de casos y controles en donde se comparen las características clínicas y serológicas entre pacientes infectados por VHC y pacientes con LES.

Nosotros encontramos una mayor prevalencia de manifestaciones hematológicas en el grupo de pacientes con VHC al compararlos con pacientes con LES con p no estadísticamente significativa, sin relacionarse con el tratamiento concomitante con interferón. En el resto de manifestaciones por aparatos ó sistemas encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos con una mayor prevalencia de alteraciones en el grupo de pacientes con LES.

Dentro de los trabajos que muestran la prevalencia de alteraciones a nivel inmunológico, el estudio de *Ramos-Casals y cols.* ^[4] en 18 pacientes españoles con LES y VHC, mostró positividad de ANA a títulos elevados (>1:128) en 7 pacientes, un paciente con anti-Sm positivo, tres pacientes con anticuerpos antifosfolípido positivo, 5 con crioglobulinas positivas y 12 con hipocomplementemia. No es posible comparar éstos resultados con nuestros hallazgos dada la diferencia en los grupos estudiados en nuestro trabajo. Nosotros sólo encontramos 2 pacientes con ANA positivo en el grupo de VHC, 2 pacientes con anti-dsDNA, 4 pacientes con hipocomplementemia, 5 pacientes con FR positivo y 4 pacientes con aCL positivas. No se encontró crioglobulinas positivas en el grupo de VHC; comparado con la prevalencia del 40% publicada.

Existe poca información sobre la prevalencia de alteraciones inmunológicas en pacientes con infección por VHC, existen series pequeñas que reportan una prevalencia de entre el 3 y 4% de antiDNA, del 17% de positividad de anticuerpos antifosfolípido y ninguno que reporte la presencia de anti-Sm positivo. Estos resultados son similares a los hallazgos de nuestro trabajo (9% con anti-DNA positivo, 18% con aCL positivo y ningún paciente con VHC y anti-Sm positivo). ^[2]

Dentro de los trabajos publicados que comparan las características clínicas y serológicas entre un grupo de pacientes con LES con infección por VHC (19 pacientes) o sin infección por VHC (42 pacientes), se encuentra el estudio de casos y controles de *Perlemuter y cols* ^[3], donde no

encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos en cuanto a la presencia de ANA, anti-dsDNA, anti-ENA, anticardiolipinas e hipocomplementemia, algo similar a lo ocurrido en nuestro aunque en diferentes grupos de estudio donde no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a anti-ENA, aCL y FR entre pacientes con VHC y LES.

El estudio realizado por *Ramos Casals y cols* ^[1], que incluyó 180 pacientes hispanoamericanos, describió las características clínicas e inmunológicas de pacientes con diversas enfermedades reumatológicas infectados por VHC, ellos encontraron una mayor prevalencia de vasculitis, crioglobulinemia mixta y neoplasia comparado con un grupo de pacientes con LES sin infección por VHC. Además, el grupo con LES y VHC tuvieron diferencia estadísticamente significativa comparado al grupo con LES sin VHC en cuanto a una menor prevalencia de ANA, anti-ENA, anti-DNA pero con una mayor prevalencia de FR, hipocomplementemia y crioglobulinas con diferencia estadísticamente significativa.

Dentro de las manifestaciones clínicas extrahepáticas reportadas en los pacientes con VHC, nuestro estudio demostró que las artralgias, las mialgias y la astenia fueron las más frecuentes aunque al compararlas con el grupo de LES, se demostró que la presencia de artritis en pacientes con VHC es mucho más baja que en los pacientes con LES. Ningún paciente tuvo manifestaciones neurológicas o a nivel de serosas, además de que existió diferencia en cuanto a las manifestaciones mucocutáneas al compararlas con los pacientes con LES, es decir, los pacientes infectados por VHC no presentaron las manifestaciones a nivel mucocutáneo descritas en los pacientes con LES (úlceras orales, fotosensibilidad, eritema malar). Dentro de las manifestaciones renales por VHC se ha descrito la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa, ningún paciente en nuestro estudio tuvo ésta complicación. ^[18]

Cabe señalar que en nuestro estudio ningún paciente con VHC reunió criterios de clasificación para LES del ACR, únicamente 2 pacientes tuvieron 3 criterios, uno de ellos mujer con ANA a títulos 1:512, con FR, anti-Ro y aCL IgG positivos.

Similar a nuestro estudio, *Perlemuter y cols.* ^[3] encontraron que el genotipo de VHC que más se asociaba a los pacientes con LES fue el 1b (8 de los 19 pacientes), en nuestro trabajo, encontramos que el genotipo más frecuente entre los pacientes con VHC que presentaron sintomatología reumatológica y anomalías serológicas fue el 1b (9 de 21 pacientes).

Dentro de los resultados obtenidos, nuestro trabajo demostró que la carga viral en los pacientes con VHC si correlaciona con las diferentes manifestaciones clínicas y serológicas en éste grupo de pacientes; esto no ha sido publicado previamente.

Al analizar al grupo de pacientes con infección por VHC que recibieron o no interferón, encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a un mayor número de síntomas y alteraciones serológicas en el grupo tratado con interferon. Se han descrito en publicaciones previas la presencia de efectos adversos relacionados al uso de interferon, entre ellos síntomas reumatológicos. El estudio de *Fattovich y cols.*^[19] que incluyó 11,241 pacientes con VHC tratados con interferon alfa, demostró la asociación de interferon con mielosupresión (granulocitopenias y trombocitopenia) la cual revertía una vez suspendido el tratamiento. Además ha sido descrita la presencia de autoanticuerpos en pacientes tratados con interferon, esto probablemente relacionado a un epifenómeno sin repercusión clínica para el paciente.^[20, 21] En nuestro estudio, sólo 2 de los 6 pacientes que presentaron autoanticuerpos positivos (ANA, anti-DNA, aCL, anti Ro/La y FR) habían recibido tratamiento con interferón.

Conclusiones

- Las manifestaciones más comunes en el grupo de pacientes infectados por VHC fueron las hematológicas (leucolinfopenia y trombocitopenia) sin diferencia estadísticamente significativa al compararlos con el grupo de pacientes con LES.
- El 36% de los pacientes con VHC tuvieron por lo menos un anticuerpo positivo.
- No existió diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos en cuanto a la prevalencia de anticuerpos anti-ENA, aCL y FR.
- Ningún paciente con VHC cumplió con los criterios de clasificación para LES.
- Si existió correlación entre los niveles de carga viral para VHC y el desarrollo de manifestaciones.
- El genotipo 1b de VHC fue el más relacionado a manifestaciones tanto clínicas como serológicas.
- El tratamiento con interferon para la infección por VHC puede relacionarse a la presencia de síntomas similares a los observados en el LES, sin embargo no encontramos relación en cuanto a la positividad de autoanticuerpos y el tratamiento con interferon.

1. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mañá J, Anaya JM, Font J; HISPAMEC Study Group. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):549-57.
2. García-Carrasco M, Escárcega RO. Extrahepatic autoimmune manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ann Hepatol.* 2006 Jul-Sep;5(3):161-3.
3. Perlemuter G, Cacoub P, Sbaï A, Hausfater P, Thibault V, Le TH, Wechsler B, Buffet C, Piette JC. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1473-8.
4. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, de la Red G, Sánchez-Tapias JM, Ingelmo M. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus: study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec;43(12):2801-6.
5. Denman AM. Systemic lupus erythematosus--is a viral aetiology a credible hypothesis? *J Infect.* 2000 May;40(3):229-33.
6. McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Feb;26(4):689-701.
7. Cacoub P, Poynard T, Ghilliani P, Charlotte F, Olivi M, Piette C. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204-2212.
8. Mercado U, Avendaño-Reyes M, Araiza-Casillas R, Díaz-Molina R. Prevalance of antibodies against hepatitis C and B viruses in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005 Oct-Dec;70(4):399-401.
9. V.S. Barbosa, N.A. da Silva R.M.B. Martins. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res.* 2005 May; 38(5): 801-805.
10. Karakoç Y, Dilek K, Güllülü M, Yavuz M, Ersoy A, Akalyn H, Yurtkuran M. Prevalence of hepatitis C virus antibody in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1997 Sep;56(9):570-1.
11. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, Hearsh-Holmes M, Hayat S, Mubashir E, Vanderheyde H, Chang WL, King JW. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 2006 May;331(5):252-6.

12. Kowdley KV, Subler DE, Scheffel J, Moore B, Smith H. Hepatitis C virus antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Sep;25(2):437-9.
13. Abu-Shakra M, El-Sana S, Margalith M, Sikuler E, Neumann L, Buskila D. Hepatitis B and C viruses serology in patients with SLE. *Lupus*. 1997;6(6):543-4.
14. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jul;17(4):447-55.
15. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2007;16(1): 65-73.
16. Costa Cde A, Papi JA, Coelho HS, Nogueira C, Vanderboghrt B, Soares JA. Prevalence of hepatitis C in patients with systemic lupus erythematosus in the Hospital of Federal University of Rio de Janeiro (HUCCF)]. *Rev Assoc Med Bras*. 2002 Jan-Mar;48(1):42-7.
17. Ahmed MM, Berney SM, Wolf RE, Hearth-Holmes M, Hayat S, Mubashir E, Vanderheyde H, Chang WL, King JW. Prevalence of active hepatitis C virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2006 May;331(5):252-6.
18. Danesh FR, Lynch P, Kanwar YS. Lupus membranous glomerulonephritis mimicking hepatitis C-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2002 Mar;39(3):E19.
19. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol*. 1996 Jan;24(1):38-47.
20. Pellicano R, Smedile A, Peyre S, Astegiano M, Saracco G, Bonardi R, Rizzetto M. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005 Mar;51(1):55-61.
21. Robert W. McMurray MD. Hepatitis C- associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin N Am*. 1998 May;24(2):353-74.